

Aus dem immunochemischen Eiweißlabor (Leiter: Prof. Dr. W.H. HITZIG)
der Universitäts-Kinderklinik Zürich (Direktor: Prof. Dr. A. PRADER)

Normalwerte spezifischer Serumproteine im Kindes- und Erwachsenenalter

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Universität Zürich

Vorgelegt von

Werner Albert Weiss

von Mettmenstetten

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. A. PRADER u. Prof. Dr.

W.H. HITZIG

Zürich 1965

Springer-Verlag, Berlin • Heidelberg • New York

Erscheint in: Klinische Wochenschrift, 1965, Heft 5



Normalwerte spezifischer Serumproteine im Kindes- und Erwachsenenalter

Von
W. A. WEISS

Aus der Universitäts-Kinderklinik Zürich (Direktor: Prof. Dr. A. PRADER) und dem Immunochemischen Eiweißlabor (Leiter: Prof. Dr. W. H. HITZIG)

1. Einleitung

Zur Untersuchung von Proteingemischen haben sich in den letzten Jahren spezifische Methoden eingebürgert, welche die exakte Bestimmung einzelner gut definierter Proteinfractionen erlauben. Sie basieren zum großen Teil auf der immunochemischen Präcipitation der betreffenden Proteine durch spezifische Antiseren. Besonders die Immunodiffusionsmethoden haben sich auch im klinischen Routinelaboratorium bewährt; in dieser Form scheinen immunochemische Methoden geeignet, die bisher weitverbreiteten unspezifischen Flockungsreaktionen zu ersetzen^{11, 28}.

Eine wichtige Voraussetzung zur Beurteilung der Ergebnisse ist die Kenntnis der Normalwerte, die vor allem im Laufe der kindlichen Entwicklung beträchtliche physiologische Veränderungen durchmachen. In früheren Untersuchungen wurden die Normalwerte bei Frühgeborenen und bei normalen Säuglingen bestimmt^{9, 11, 13, 14, 17, 19, 23, 25, 26, 28}. Da für die meisten Proteinfractionen zu Beginn des zweiten Lebensjahres ähnliche Werte wie beim Erwachsenen gefunden wurden, nahm man gewöhnlich an, daß in diesem Alter das Serumeiweißbild ausgereift sei. Diese Annahme ist bis jetzt jedoch unbewiesen.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist daher die Feststellung von Normalwerten im Kindesalter vom Beginn des zweiten Jahres an.

2. Material

Da schon geringfügige klinische Veränderungen das Serumeiweißbild wesentlich beeinflussen können,

mußte eine strenge Auswahl der „Normalpersonen“ getroffen werden; als solche wurden nur Kinder zugelassen, die folgende Kriterien erfüllen; Größe und Gewicht innerhalb der Norm (d.h. zwischen 10. und 90. Perzentile nach den Bostoner Normtabellen); anamnestic und klinisch keine Hinweise auf einen akuten oder frisch abgelaufenen Infekt; als objektives Kriterium wurde die Senkungsreaktion benutzt, die den Wert von 9/18 mm nicht überschreiten durfte.

Untersucht wurde das Serum von Kindern, die für kleinere Eingriffe auf die chirurgische Abteilung des Kinderspitals eingeliefert wurden, sowie Seren von Kindern und Erwachsenen aus Erziehungs- und Kinderheimen*.

Das Blut wurde dem nüchternen Kinde vor der Operation entnommen; gleichzeitig wurde eine Senkungsreaktion nach WESTERGREN angesetzt. Das nach zweimaligem Abzentrifugieren der Zellen gewonnene native Serum wurde möglichst rasch verarbeitet, um die Denaturation labiler Proteine, die falsche Werte vortäuschen könnte, möglichst zu vermeiden. Nach der Aufarbeitung wurden die Seren mit Merthiolat 1:10000 versetzt und tiefgefroren.

Insgesamt wurden 78 (153) Seren untersucht. Dieses Material wurde in folgende fünf Altersgruppen eingeteilt:

* Herrn Dr. R. LANDOLT, Chur, möchte ich bei dieser Gelegenheit herzlich für die Erlaubnis danken, in den von ihm betreuten Kinderheimen in Rothenbrunnen und Feldis Blutentnahmen durchzuführen, ebenso Herrn Dir. STEINER für das Entgegenkommen, geeignete Jünglinge in der Erziehungsanstalt Aarburg auszusuchen.

Gruppe I	1 ⁵ / ₁₂ —3 Jahre	10 (20) Seren
Gruppe II	3—7 Jahre	11 (33) Seren
Gruppe III	7—11 Jahre	14 (35) Seren
Gruppe IV	11—16 Jahre	13 (35) Seren
Gruppe V	Erwachsene	30 (30) Seren

Die Werte in Klammern beziehen sich auf die Bestimmungen von Gesamteiweiß, Papierelektrophorese, Coeruloplasmin und Haptoglobin.

3. Methoden

Die angewendeten Methoden wurden früher beschrieben^{11,13,25}. In Ergänzung zu den früheren Untersuchungen wurde hier die nephelometrische Präcipitationsreaktion²¹ ausgedehnt angewendet.

Im einzelnen wurde nach folgenden Vorschriften verfahren:

Papierelektrophorese nach DURRUM^{1,28}. Quantitative Auswertung mit dem „Analytrol“ (BECKMAN/SPINCO).

Chemische Methoden^{11,12,19,28}: Gesamteiweiß nach VAN SLYKE oder nach KJELDAHL. α_2 -Haptoglobin nach JAYLE^{11,12,28}.

Enzymatische Methoden: α_2 -Coeruloplasmin nach RAVIN^{11,12}.

Immunochemische Methoden:

1. Immunoelktrophorese in der Mikromethode nach SCHEIDEGGER, leicht modifiziert^{4,6,11–13,20}.

2. Eindimensionale Immunodiffusion nach OUDIN^{11–13} für die quantitative Bestimmung von Albumin, Transferrin und γ -Globulin.

3. Zweidimensionale Immunodiffusion nach OUCHTERLONY in Mikrorosettenanordnung^{4,11–13} für die Bestimmung von α_2 -Makroglobulin, β_1 -Lipoprotein und β_2 -Makroglobulin.

4. Nephelometrie: chemische Fällungsreaktion nach BURSTEIN^{11,12} für die Bestimmung von β_1 -Lipoprotein, und die immunochemische Methode nach SCHULTZE u. SCHWICK^{3,21,24} zur Bestimmung der Globuline β_2 M und α_2 M.

Die für die immunochemischen Bestimmungen verwendeten Antiseren stammen aus folgenden Quellen:

a) Kaninchen-Antiseren gegen α_2 -Makroglobulin, β_1 -Transferrin, β_2 -Makroglobulin und γ -Globulin wurden selbst hergestellt*.

Dabei wurden folgende Rein-Antigene verwendet: Transferrin- und α_2 -Makroglobulin-Reinpräparate der Behringwerke. γ -Globulin (nach dem Rivanol-Verfahren hergestellt) aus dem Zentrallaboratorium des Blutspendedienstes des Schweiz. Roten Kreuzes. Ein Reinpräparat von β_2 -Makroglobulin wurde als Euglobulinfraktion aus dem Serum eines Patienten mit Makroglobulinämie Waldenström dargestellt.

Im allgemeinen wurde folgendes Immunisierungsschema angewendet: Erste drei Injektionen von Rein-Antigen mit Freundschem Adjuvans in Abständen von je einer Woche i. m. (je 5–10 mg Protein in die Hinterschenkel sowie je 2,5–5 mg in die Vorderschenkel). Anschließend vier weitere intravenöse Injektionen von Rein-Antigen mit Al(OH)₃ mit Proteinmengen von je 10–20 mg.

Mit diesem Immunisierungsschema konnten im allgemeinen nach 2 Monaten befriedigend hohe Titer erreicht werden. Von den meisten Tieren konnte man in monatlichen Abständen bis zu 30 ml Blut abnehmen. Die Antiseren gegen Albumin und β_2 M-Globulin mußten absorbiert werden (mit Serum eines A- γ -Globulinämie-Patienten resp. mit reinem γ -Globulin), die anderen Antiseren waren ohne Absorption brauchbar. Nach Inaktivierung (30 min bei 56°) wurden die Antiseren mit Merthiolat 1:10000 versetzt, in Ampullen abgefüllt und bis zur Verwendung tiefgefroren aufbewahrt.

b) Antiserum vom Pferd gegen menschliches Normalserum vom Institut Pasteur, Paris (Nr. 13459) sowie vom Holländischen Roten Kreuz in Amsterdam.

c) Antiserum vom Pferd gegen humanes Albumin der Sylva Co (New Jersey, U.S.A.) Nr. 0528622.

d) Kaninchen-Antiserum gegen menschliches β_1 -Lipoprotein (Nr. 337c) sowie gegen menschliches α_2 -Makroglobulin (Nr. 366b) der Behringwerke (Marburg a. d. Lahn).

Statistische Auswertung. Die Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen erfolgte wie in den früheren Arbeiten¹² nach den Formeln von FISHER⁵.

* Für die Mithilfe und für die Überlassung von Kaninchen danken wir Herrn PD. Dr. TH. BRUNNER (Institut für Mikrobiologie, Zürich).

4. Ergebnisse

Sämtliche Ergebnisse sind in Tabellen 1 und 2 zusammengestellt. Tabelle 1 enthält die Gesamteiweißwerte der Papierelektrophorese; Tabelle 2 die spezifischen Bestimmungen einzelner Serumproteinfraktionen.

a) Übersicht. Der Gesamteiweißwert bildet die Grundlage zur Beurteilung des Serumeiweißbildes. Er macht im Laufe der kindlichen Entwicklung nur geringfügige Schwankungen durch, die nicht signifikant sind.

Papierelektrophorese und Immunoelktrophorese sind als Übersichtsmethoden zur Erkennung größerer Verschiebungen innerhalb der einzelnen Proteinfraktionen geeignet. Vor- und Nachteile der Papierelektrophorese wurden bereits öfters diskutiert^{1,7,11–14,19,28}; hier ist für die Praxis festzuhalten, daß allgemein die Aufstellung von eigenen Labornormen und das Anlegen einer Vergleichssammlung von normalen Papierelektrophorese-Mustern empfohlen wird.

Die Immunoelktrophorese betrachten wir als qualitative Methode, die höchstens semiquantitativ ausgewertet werden darf. Sie hat den wesentlichen Vorteil, daß zahlreiche spezifische Proteinfraktionen gleichzeitig zur Darstellung gelangen; eine Reihe von Proteinen, gegen die uns keine univalenten spezifischen Antiseren zur Verfügung standen, konnten daher ebenfalls semiquantitativ beurteilt werden. In unserem Material sind in allen Altersgruppen sämtliche beim Erwachsenen bekannten Präcipitatlinien gut zur Darstellung gelangt; in den untersuchten Altersgruppen ist also keine qualitative Ausreifung der Serumproteine mehr festzustellen.

b) Einzelne Proteinfraktionen. Albumin. In der gesamten Beobachtungsperiode wird der Albuminwert sehr konstant gefunden. Dasselbe gilt auch für das Säuglingsalter. Es scheint sich hier also um einen sehr zäh festgehaltenen Wert zu handeln.

α_1 -Globuline. Die lediglich papierelektrophoretisch bestimmte α_1 -Fraktion macht im Laufe des Kindesalters keine signifikanten Veränderungen durch. Unterfraktionen konnten aus technischen Gründen nicht bestimmt werden.

α_2 -Globuline. Bei der globalen Bestimmung der α_2 -Fraktion in der Papierelektrophorese ergibt sich ein konstanter allmählicher Abfall im Laufe des ganzen Kindesalters bis in die Erwachsenenzeit²². Die physiologische Schwankungsbreite ist jedoch so groß, daß eine starke Überlappung zustande kommt.

Größeres Interesse kommt der Entwicklung der einzelnen Unterfraktionen zu, von denen die wahrscheinlich wichtigsten (α_2 -Makroglobulin, Haptoglobin und Coeruloplasmin) exakt bestimmt werden konnten. Die Konzentrationsabnahme im Verlaufe des Kindesalters ist vor allem beim α_2 -Makroglobulin deutlich. Solange die Funktionen dieses interessanten Proteins noch nicht genau bekannt sind, kann der Befund noch nicht klar gedeutet, sondern lediglich konstatiert werden. Es ist jedoch einleuchtend, die erhöhte Stoffwechselaktivität des Kindes damit in Zusammenhang zu bringen, besonders da dem α_2 -Makroglobulin wichtige Transportfunktionen zugeschrieben werden. Die einzige bisher eindeutig nachgewiesene derartige Funktion ist die Bindung des Insulins durch α_2 -Makroglobulin, deren Bedeutung auch für das Wachstum offensichtlich ist²⁹.

α_2 -Haptoglobin. Der Haptoglobinspiegel verändert sich vom 2. Lebensjahr an praktisch nicht mehr. Die außerordentlich große physiologische Schwankungsbreite wurde schon von NYMAN in ihrer ersten Arbeit betont. Bei der vorliegenden Arbeit fanden wir in vier Fällen mit der Jayleschen Methode eine Ahaptoglobulinämie. Anscheinend ist der Haptoglobinspiegel individuell (für das ganze Leben?) fixiert. Nur das Neugeborene weist einen sehr niedrigen Haptoglobinspiegel auf, der aber schon im Laufe der ersten 10 Lebenstage zum Normalwert ansteigt^{8,14,23}.

α_2 -Coeruloplasmin. Signifikante Erhöhungen bestehen bei Kleinkindern. Vom Schulalter an sind die Mittelwerte nur noch mäßig und nicht mehr signifikant über den Erwachsenenwert erhöht. Der Wert von 38 ± 8 mg-% beim Erwachsenen entspricht den Angaben in der Literatur^{11, 12, 14}.

Methodisch beschränken wir uns auf die colorimetrische Messung nach RAVIN, die sehr einfach ist. Die Bestimmungen mit immunochemischen Methoden stimmen damit gut überein¹¹; es ist jedoch schwierig, die dafür notwendigen Antiseren in guter Qualität und genügender Menge zu erhalten.

β -Globuline. Die papierelektrophoretisch bestimmte gesamte β -Fraktion macht im Kindesalter keine signifikanten Veränderungen durch.

Von den vier in der Immunelektrophorese deutlich erkennbaren Fraktionen wurde β_1 -Siderophilin oder Transferrin (β_{1S}) und β_1 -Lipoprotein quantitativ bestimmt; die Fraktionen β_{1A} und β_{1B} wurden semiquantitativ geschätzt.

Transferrin = Siderophilin (β_{1S}). Das eisenbindende Globulin macht charakteristische, aber nicht sehr signifikante Veränderungen durch: in der ganzen Beobachtungsperiode, vor allem im frühen Kindesalter, ist es gegenüber dem Erwachsenenwert leicht erhöht. Die ziemlich große Standardabweichung ist physiologisch bedingt. Die teilweise ziemlich stark erhöhten Einzelwerte deuten auf einen Eisenmangel hin, während Kinder ohne Eisenmangel Werte um 0,300 g-% aufweisen, wie sie für das Erwachsenenalter normal sind. Dramatische Veränderungen wie im 1. Lebensjahr¹² sind in der Beobachtungsperiode nicht mehr nachweisbar.

β_1 -Lipoprotein. Der Mittelwert dieses für den Fetttransport notwendigen Globulins sinkt von 0,460 allmählich auf 0,356 g-% ab. Allerdings ist die Standard-

abweichung in allen Altersklassen recht hoch. Die große Schwankungsbreite ist Ausdruck physiologischer Unterschiede, da die methodische Fehlerbreite, jedenfalls für die nephelometrische Messung nach BURSTEIN bedeutend geringer ist.

β_{1A} -Globulin. Diese kleine Serumkomponente bildet in der Immunelektrophorese einen sehr charakteristischen Bogen, der semiquantitativ gut beurteilt werden kann. Er ist in der ganzen Beobachtungsperiode regel-

Tabelle 1. Gesamteiweißwerte der Papierelektrophorese (PEP) (Mittelwert mit Standardabweichung σ)

	Gruppe 1 1 ² / ₁₂ —3jährige n = 20	Gruppe 2 3—7jährige n = 33	Gruppe 3 7—11jährige n = 35	Gruppe 4 11—16jährige n = 35	Gruppe 5 Erwachsene n = 30
Gesamteiweiß . .	6,440 $\pm$ 0,431	6,690 $\pm$ 0,456	6,886 $\pm$ 0,264	6,917 $\pm$ 0,279	6,986 $\pm$ 0,143
Albumin PEP . .	3,620 $\pm$ 0,339	3,658 $\pm$ 0,259	3,796 $\pm$ 0,260	3,750 $\pm$ 0,211	3,658 $\pm$ 0,281
α_1 -Globuline PEP	0,326 $\pm$ 0,072	0,340 $\pm$ 0,065	0,315 $\pm$ 0,053	0,332 $\pm$ 0,056	0,311 $\pm$ 0,041
α_2 -Globuline PEP	0,815 $\pm$ 0,127	0,759 $\pm$ 0,108	0,715 $\pm$ 0,118	0,681 $\pm$ 0,096	0,676 $\pm$ 0,127
β -Globuline PEP	0,892 $\pm$ 0,138	0,889 $\pm$ 0,023	0,878 $\pm$ 0,150	0,894 $\pm$ 0,156	0,874 $\pm$ 0,107
γ -Globuline PEP	0,862 $\pm$ 0,260	1,075 $\pm$ 0,185	1,206 $\pm$ 0,214	1,218 $\pm$ 0,216	1,330 $\pm$ 0,197

Tabelle 2. Spezifische Bestimmung einzelner Serumproteinfraktionen (Mittelwert mit Standardabweichung σ)

Eiweißfraktionen	Gruppe 1 1 ² / ₁₂ —3jährige n = 10 (20)	Gruppe 2 3—7jährige n = 11 (33)	Gruppe 3 7—11jährige n = 14 (35)	Gruppe 4 11—16jährige n = 13 (35)	Gruppe 5 Erwachsene n = 30 (30)
Albumin (OUDIN)	3,455 $\pm$ 0,236	3,530 $\pm$ 0,287	3,627 $\pm$ 0,261	3,644 $\pm$ 0,194	3,633 $\pm$ 0,181
α_2 -Makroglobulin (Ros.)	0,500 $\pm$ 0,141	0,472 $\pm$ 0,127	0,450 $\pm$ 0,150	0,346 $\pm$ 0,087	0,292 $\pm$ 0,098
α_2 -Makroglobulin (NEPH.)	0,500 $\pm$ 0,139	0,565 $\pm$ 0,158	0,576 $\pm$ 0,150	0,464 $\pm$ 0,098	0,401 $\pm$ 0,144
α_2 -Haptoglobulin (JAYLE)	0,095 $\pm$ 0,046	0,068 $\pm$ 0,032	0,061 $\pm$ 0,041	0,047 $\pm$ 0,030	0,081 $\pm$ 0,046
α_2 -Coeruloplasmin (RAVIN)	0,051 $\pm$ 0,009	0,051 $\pm$ 0,012	0,044 $\pm$ 0,014	0,041 $\pm$ 0,011	0,038 $\pm$ 0,008
β_1 -Lipoprotein (Ros.)	0,460 $\pm$ 0,171	0,422 $\pm$ 0,173	0,412 $\pm$ 0,166	0,378 $\pm$ 0,148	0,356 $\pm$ 0,190
β_1 -Lipoprotein (BURSTEIN)	0,405 $\pm$ 0,107	0,520 $\pm$ 0,109	0,423 $\pm$ 0,169	0,412 $\pm$ 0,158	0,477 $\pm$ 0,100
β_{1S} -Globulin (OUDIN)	0,353 $\pm$ 0,041	0,353 $\pm$ 0,044	0,357 $\pm$ 0,056	0,341 $\pm$ 0,037	0,300 $\pm$ 0,038
β_{2M} -Globulin (Ros.)	0,067 $\pm$ 0,036	0,064 $\pm$ 0,018	0,061 $\pm$ 0,025	0,055 $\pm$ 0,025	0,068 $\pm$ 0,029
β_{2M} -Globulin (NEPH.)	0,090 $\pm$ 0,045	0,103 $\pm$ 0,069	0,113 $\pm$ 0,061	0,073 $\pm$ 0,031	0,103 $\pm$ 0,056
γ -Globulin (OUDIN)	0,866 $\pm$ 0,242	1,300 $\pm$ 0,281	1,420 $\pm$ 0,271	1,385 $\pm$ 0,183	1,314 $\pm$ 0,202

mäßig und ohne eindeutige quantitative Veränderung nachweisbar.

Das entsprechende Antigen ist von MÜLLER-EBERHARD als die dritte Komponente des Komplements identifiziert worden; es ist ein labiles Protein, das sich unter Verminderung des Molekulargewichtes in ein elektrophoretisch schneller bewegliches Globulin umwandelt, das in der Immunelektrophorese einen zweiten charakteristischen Bogen bildet, der als β_{1C} bezeichnet wurde^{6,11}.

β_{1B} -Globulin. Auch dieses Protein kann immunelektrophoretisch regelmäßig und ohne wesentliche quantitative Veränderungen im Laufe des ganzen Kindesalters nachgewiesen werden. Es wurde ebenfalls in letzter Zeit identifiziert, rein dargestellt und als Hämoexin bezeichnet¹¹.

Die Immunglobuline. Der Begriff Immunglobuline hat sich in der Proteinchemie und in der Klinik

eingeführt. Er ist synonym mit den Begriffen „ γ -Globulin-Komponenten-System“, „Die γ -Globuline“ und anderen. Als Unterfraktionen unterscheiden wir (Synonyme in Klammern): die γ -Globulinfraktion (= 7 S- γ , γ_2 -, γ -SS- oder γ_G -Globulin), das β_{2A} -Globulin (= γ_{1A} - oder γ_A -Globulin) und das β_{2M} -Globulin (= 19 S- γ - oder γ_{1M} - oder γ_M -Globulin)^{2,9,16,26}.

Diese Proteine zeigen im Laufe des ersten Lebensjahres eine dramatische Entwicklung: das von der Mutter transplacental auf das Neugeborene übertragene γ -Globulin sinkt bei diesem zunächst steil ab, erreicht mit 2–6 Monaten seinen Tiefpunkt und steigt allmählich bis gegen Ende des ersten Lebensjahres wieder an; die β_2 -Immunglobuline fehlen bei der Geburt praktisch und entwickeln sich allmählich im Laufe der ersten Lebensmonate. In der hier untersuchten Periode sind die physiologischen Veränderungen nicht mehr so ausgesprochen. Um so mehr interessieren uns exakte quantitative Messungen mit Bestimmung der Standardabweichung, die bei der klinischen Beurteilung von Grenzsituationen bedeutsam sind.

γ -Globulin. Die Mittelwerte sind in der Gruppe I noch deutlich erniedrigt, erreichen jedoch im 4. Lebensjahr den Erwachsenenwert. Die Unterschiede sind daher aber im Einzelfall wegen der beträchtlichen physiologischen Schwankungen nicht signifikant.

β_{2M} -Globulin. Schon zu Beginn des 2. Lebensjahres sind die Erwachsenenwerte erreicht. Auch hier ist die physiologisch bedingte große Standardabweichung bemerkenswert. Die frühe Entwicklung des β_{2M} -Globulins stimmt gut mit der Vorstellung überein, daß es sich dabei um „Frühantikörper“ handelt^{11,26,27}.

β_{2A} -Globulin. Da kein genügend spezifisches univalentes Antiserum zur Verfügung stand, konnte diese Fraktion nicht quantitativ gemessen werden. Die semiquantitative Schätzung aus der Immunelektrophorese ergibt keinen Verdacht auf wesentliche Veränderungen nach dem 1. Lebensjahr.

5. Diskussion

Die bisherige Annahme, daß das Serum-Protein-Spektrum zu Beginn des 2. Lebensjahres voll ausgereift sei, wird durch unsere Untersuchungen erstmals als teilweise richtig bewiesen. Wesentliche qualitative oder dramatische quantitative Veränderungen werden nach der Säuglingsperiode nicht mehr festgestellt. Bis zum Ende des 3. Lebensjahres ist aber die quantitative Zusammensetzung der Blutproteine noch nicht ausgereift. Außerdem werden im ganzen Kindesalter quantitative Verschiebungen festgestellt, die für die jeweiligen Entwicklungsperioden charakteristisch sind. Sie betreffen vor allem die α_2 -Globuline und das Transferrin, während Albumin, α_1 -Globulin und die Immunglobuline weitgehend konstant bleiben.

Die gewonnenen Mittelwerte und Standardabweichungen sind für die Beurteilung klinischer Fälle von praktischer Bedeutung.

Zusammenfassung. Die normalen Werte für eine Reihe von Protein-Einzelfraktionen wurden in 153 Seren gesunder Kinder und Erwachsener bestimmt. Als Kriterien für den Ausschluß von Probanden mit entzündlichen und reaktiven Krankheiten wurden die anamnestischen Angaben und die Senkungsreaktion verwendet. Soweit wie möglich wurden für die Einzel-

bestimmungen immunochemische Methoden verwendet, die sich durch große Spezifität auszeichnen.

Folgende Proteinfractionen wurden quantitativ gemessen: Gesamteiweiß nach PHILLIPS und VAN SLYKE, Albumin, Transferrin und γ -Globulin mit eindimensionaler Immunopräzipitation nach OUDIN, α_2M und β_{2M} mit zwei immunochemischen Methoden (zweidimensionale Immundiffusion = Rosetten-Methode und Nephelometrie), β_1 -Lipoprotein nach der immunochemischen Rosetten- und der nephelometrischen chemischen Methode, Haptoglobin nach der chemischen Methode, Coeruloplasmin als Polyphenoloxydase und β_{1A} und β_{1B} semiquantitativ aus der Immunelektrophorese.

Das Untersuchungsgut wurde willkürlich in fünf Altersgruppen eingeteilt. Für jede Gruppe wurden Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet (Tabelle 1 und 2). Die erhaltenen Zahlen werden mit den spärlich in der Literatur vorhandenen Werten verglichen.

Außer den α_2 -Globulinen, insbesondere dem α_2 -Makroglobulin, sowie dem Transferrin und dem γ -Globulin, haben die meisten Fraktionen zu Beginn des 2. Lebensjahres annähernd den Erwachsenenwert erreicht. Für das α_2 -Haptoglobin, das β_1 -Transferrin und das β_1 -Lipoprotein ergeben sich hohe physiologische Standardabweichungen.

Die Kenntnisse exakter Normalwerte und der Standardabweichung sind für die Beurteilung von Veränderungen in der klinischen Medizin von Bedeutung.

Herrn Prof. HITZIG möchte ich für die Anregung und freundliche Anleitung zu dieser Arbeit herzlich danken. Außerdem bin ich Frl. M. DIENER für die Hilfe bei der praktischen Arbeit im immunochemischen Eiweißlabor sowie Herrn F. HERMANN, Leiter des Chemischen Labors des Kinderspitals Zürich, für die Benützung der Apparate zu Dank verpflichtet.

Summary. The normal values of a number of serum-protein fractions were determined in 153 healthy children and adults. Case history and erythrocyte sedimentation rate were used to eliminate probands with inflammatory and reactive diseases.

For the specific quantitation of individual proteins immunochemical methods were utilized as far as possible. The following protein fractions were measured:

1. Total protein by the method of PHILLIPS and VAN SLYKE.
2. Albumin, transferrin, and γ -globulin according to the one-dimensional immunoprecipitation of OUDIN.
3. α_2M - and β_{2M} -globulin and β_1 -lipoprotein with two immunochemical methods: semiquantitative two-dimensional immunodiffusion = "rosette" method, and nephelometry.
4. Haptoglobin with the chemical method by JAYLE.
5. Coeruloplasmin as polyphenoloxydase (RAVIN).
6. β_{1A} - and β_{2A} -globulin were estimated semiquantitatively by immunoelectrophoresis.

The children and adults were arbitrarily divided into 5 age groups. Statistical mean values and standard deviations were calculated for each group (table 1 and 2). The results are compared with the rare values reported in the literature.

Most of the protein fractions were found to have reached adult concentrations by the beginning of the second year of life, except the α_2 -globulins, especially the α_2 -macroglobulin, as well as transferrin and γ -globulin. Large standard deviations were obtained for α_2 -haptoglobin, β_1 -transferrin und β_1 -lipoprotein.

The knowledge of exact normal values and their standard deviations is of major importance in clinical medicine for the correct interpretation of pathological changes.

Literatur. ¹ BLOCK, R. J., E. L. DURRUM, and G. ZWEIG: A manual of paper chromatography and paper electrophoresis. New York: Academic Press 1955. — ² BRIDGES, R. A., R. M. CONDEE, S. J. ZAK, and R. A. GOOD: The morphologic basis

of antibody formation development during the neonatal period. *J. Lab. clin. Med.* **53**, 331 (1959). — ³ BROSE, K.: Quantitative α_2 M-Glob. best. bei verschiedenen Erkrankungen im Kindesalter. Diss. Göttingen 1961. — ⁴ CROWLE, A. J.: Immunodiffusion. New York: Academic Press 1961. — ⁵ FISHER, R. A.: Statistical methods for research workers, 10. Aufl. Edinburg: Oliver & Boyd 1944. — ⁶ GRABAR, E., et P. BURTIN: Analyse immuno-électrophorétique. Paris: Masson & Cie. 1960. — ⁷ GUGLER, E., G. VON MURALT u. R. BÜTLER: Die immunoélektrophoretische Analyse der menschlichen Serumproteine. *Schweiz. med. Wschr.* **89**, 703 (1959). — ⁸ HEVÉR, Ö., u. E. KÁLNAI: Haptoglobinwerte bei Patienten mit Tuberkulose und ihre eventuelle Modifikation durch leberschädigende Faktoren. In: H. PETERS, *Protides of the biological fluids*, 10th Coll. Amsterdam: Elsevier Publ. Co. 1962. — ⁹ HITZIG, W. H.: Die phys. Entwicklung der Immunglobuline. *Helv. paediat. Acta* **12**, 596 (1957). — ¹⁰ HITZIG, W. H.: Praktische und theoretische Ergebnisse neuerer Bluteiweißuntersuchungen. *Schweiz. med. Wschr.* **90**, 1449 (1960). — ¹¹ HITZIG, W. H.: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963. — ¹² HITZIG, W. H.: Das Bluteiweißbild im Säuglingsalter. *Habil.-Schr.* 1962. — ¹³ HITZIG, W. H.: Zur quantitativen Bestimmung spezifischer Proteinfractionen. *Int. Arch. Allergy* **19**, 145—167 (1961). — ¹⁴ HITZIG, W. H.: Das Bluteiweißbild beim gesunden Säugling. *Helv. paediat. Acta* **16**, 70 (1961). — ¹⁵ HITZIG, W. H., J. J. SCHEIDEGGER, B. BÜTLER, E. GUGLER u. A. HÄSSIG: Zur quantitativen Bestimmung der Immunglobuline. *Helv. med. Acta* **26**, 142 (1959). — ¹⁶ HITZIG, W. H., u. H. ISLIKER: Beitrag zur Struktur und Bedeutung der Immunglobuline. *Helv. med. Acta* **25**, 418 (1948). — ¹⁷ KARTE, H.: Die Immunoélektrophorese in der Pädiatrie. In: H. PETERS,

Protides of the biological fluids, 8th Coll. Bruges 1960. Amsterdam: Elsevier Publ. Co. 1961. — ¹⁸ MURALT, G. VON, u. E. GUGLER: *Helv. med. Acta* **4**, 610 (1959). — ¹⁹ RIVA, GUIDO: Das Serumeiweißbild. Bern u. Stuttgart: Hans Huber 1960. — ²⁰ SCHEIDEGGER, J. J.: Une micro-méthode de l'immuno-électrophorèse. *Int. Arch. Allergy* **7**, 103 (1955). — ²¹ SCHULTZE u. SCHWICK: Quantitative immunolog. Best. der Plasma-proteine. *Clin. chim. Acta* **4**, 15 (1959). u. in H. PETERS, *Protides of the biological fluids*, VIth Coll. 15. Amsterdam: Elsevier Publ. Co. 1959. — ²² SCHUMACHER, G., u. H. D. SCHLUMBERGER: Über Veränderungen der α_2 -Globuline des Serums. *Dtsch. med. Wschr.* **88**, 645 (1963). — ²³ WEIPPL, G.: Haptoglobinuntersuchungen im Kindesalter. *Helv. paed. Acta* **16**, 40 (1961). — ²⁴ WERDER, E.: Kongentiale Afibrinogenämie. Diss. med. Zürich 1962. — ²⁵ WERDER-KIND, H.: Das Serumeiweißbild beim Frühgeborenen. Diss. med. Zürich 1962. — ²⁶ WEST, C. D., R. HONG, and N. H. HOLLAND: Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states: *J. clin. Invest.* **41**, 2054 (1962). — ²⁷ WEST, C. D., V. HINRICH, and N. H. HINKLE: Quantitative determination of the serum globulins β_2A and β_2M by immuno-electrophoretic analysis. *J. Lab. clin. Med.* **58**, 137 (1961). — ²⁸ WUHRMANN, F., u. H. H. MÄRKI: *Dysproteinämien u. Paraproteinämien*. Basel: Benno Schwabe & Co. 1963. — ²⁹ ZAHND, G. R., et J. J. SCHEIDEGGER: Rôle de la macroglobuline- α_2 du sérum humain dans la fixation in vitro de l'insuline bovine marquée à l'iode 131. *Helv. med. Acta* **30**, 506 (1963).

Anschrift: Dr. W. A. WEISS, Zürich 7/32 (Schweiz)
Universitäts-Kinderklinik
Steinwiesstraße 75



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507217_0012

Curriculum vitae

Am 7. April 1934 wurde ich in Zürich geboren. Die Primar- und Mittelschule besuchte ich in Zug. Nach den vorklinischen Semestern studierte ich in Paris und Zürich, wo ich 1961 mit dem Staatsexamen abschloß. Im Frühjahr 1962 nahm ich eine Assistentenstelle am Kinderspital Zürich (Direktor: Prof. Dr. A. PRADER) an, wo ich unter Leitung von Herrn Prof. Dr. W.H. HITZIG im immunochemischen Eiweißlabor arbeitete. Gegenwärtig bin ich als Assistent am Patholog. Institut des Kantonspital Zürich (Direktor: Prof. Dr. E. UEHLINGER) tätig.

